

中药鞣质类成分治疗代谢性疾病研究进展^{*}

张 杰^{1,2}, 魏 颖², 苏丽娅^{2**}, 张海峰^{1**}

(1. 内蒙古医科大学基础医学院 呼和浩特 010110;

2. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心 呼和浩特 010110)

摘 要:代谢性疾病是指糖尿病、高脂血症、高尿酸血症及肝病等机体的物质代谢或能量代谢异常而表现出代谢性紊乱性疾病。近年随着国民饮食结构的改变其发病率逐年上升,严重危害国民身心健康。现代医学对代谢性疾病的治疗多采用化药长期治疗,治疗过程中容易产生药物耐药及肝肾损伤等问题。鞣质是由葡萄糖、没食子酸、黄烷醇等组成的一类多元酚类化合物,具有抑菌、抗肿瘤、抗氧化、降血糖、抗病毒、抗炎镇痛等生物活性作用,对代谢性疾病有明确缓解作用。且鞣质治疗代谢性疾病具有毒副作用小、疗效显著、成本低、易于推广等优点,为代谢性疾病的治疗提供了更优选择。本研究旨在对中药鞣质成分治疗代谢性疾病的研究综述,结合鞣质本身化学结构、生物活性,归纳鞣质在治疗代谢性疾病中的作用,以期对鞣质药用资源的充分利用提供理论依据。

关键词:中药鞣质 代谢性疾病 基础研究 研究进展

doi: 10.11842/wst.20230729005 中图分类号: R285 文献标识码: A

近年来,随着生活方式及饮食习惯的改变,高脂血症、Ⅱ型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病等代谢性疾病的发病率逐年上升,在世界范围内日趋严重^[1]。代谢性疾病主要是指机体的物质代谢或能量代谢异常而表现出代谢性紊乱。常见的代谢性疾病包括糖尿病、高血脂、高尿酸、肝代谢紊乱等^[2],通常由糖类、脂类等物质代谢异常引起,是全身多系统异常的一类疾病,严重危害人体健康^[3]。现代医学对代谢性疾病如糖尿病、高血脂等慢性病的治疗,多采用化学药长期治疗,而化学药本身的特性导致大多患者会产生药物耐药和肝肾损伤等问题^[4]。而中药多成分、多靶点的特点,可在有效治疗代谢性疾病的同时,缓解单一化合物成分导致的不良反应^[5]。

鞣质(Tannins)又称单宁,是传统中药的重要组成

成分之一,广泛存在于自然界多种植物中,储量丰富。是由葡萄糖或其他多元醇与没食子酸或其衍生物形成的多酚,黄烷醇及其衍生物的聚合物以及两者混合共同组成的一类水溶性多元酚类化合物。鞣质在抗氧化、降血糖、抗肿瘤、抗病毒等方面具有良好的效果^[6],在代谢性疾病进程中发挥了明确有效的缓解作用,有望成为代谢性疾病的重点防治药物。但鞣质化学性质活泼,化学结构复杂多样的特性,使得其在医学领域研究中结构分析难度较大,基于鞣质本身化学结构、生物活性对代谢性疾病治疗作用的研究尚少。课题组长期致力于中药治疗代谢性疾病的研究,针对鞣质治疗代谢性疾病的明确疗效,验证了诃子提取物对肝代谢紊乱所致疾病具有明确疗效^[7]。本研究旨在对中药鞣质成分治疗代谢性疾病的研究综述,结合鞣

收稿日期:2023-07-29

修回日期:2023-09-22

^{*} 内蒙古自治区自然科学基金委员会青年基金项目(2021BS08003):蒙药“阿古特-其其格”改善肥胖缺氧引起的胰岛素抵抗作用及其机制研究,负责人:魏颖;内蒙古医科大学学术委员会“科技百万工程”联合项目(YKD2020KJBW(LH)032):基于RAGE/NF-κB通路蒙药“阿如拉”改善缺氧3T3-L1细胞胰岛素抵抗作用研究,负责人:魏颖;内蒙古医科大学附属医院科研部重点实验室开放基金项目(2022NYFYSYS012):蒙药古日古木-13抑制非酒精性脂肪性肝病的可能机制,负责人:张海峰。

^{**} 通讯作者:张海峰,教授,硕士生导师,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝炎治疗、肝脏的保护和再生;苏丽娅,研究员,硕士生导师,主要研究方向:肿瘤分子生物学机制及抗肿瘤药物筛选。

质本身化学结构、生物活性,归纳鞣质在治疗代谢性疾病中的作用,以期为鞣质药用资源的充分利用提供理论依据。

1 中药鞣质类成分

鞣质在自然界的储量非常丰富,存在于常见的蔬菜、水果和药用植物的皮、根、木、叶、果中,在植物中的含量仅次于纤维素、半纤维素和木质素。鞣质不仅储量丰富,其主成分还具有极高的药用价值,广泛存在于大黄、诃子、何首乌、老鹳草、槟榔、沙棘叶、石榴皮、仙鹤草等多种植物中,是一类潜力巨大的可再生绿色资源。但鞣质化学结构复杂且不稳定,分离纯化较困难。现有研究认为,鞣质是由葡萄糖或其他多元醇与没食子酸或其衍生物形成的多酚,黄烷醇及其衍生物的聚合物以及两者混合共同组成的一类水溶性多元酚类化合物,常用水、乙醇、丙酮提取。研究表明,鞣质抗氧化、抗肿瘤等作用,与其化学结构和生物活性有关,如其结构中的酚羟基在抗氧化方面具有良好的作用。鞣质类化合物可通过阻滞肿瘤细胞周期、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抗血管形成等途径而达到抗肿瘤的作用。

鞣质的结构类型主要分为可水解鞣质和缩合鞣质两大类。可水解鞣质是葡萄糖或多元醇与没食子酸或没食子衍生物通过酯键形成的多酚,可分为没食子鞣质、鞣花鞣质、可水解鞣质单体、二聚体、多聚体等。缩合鞣质是羟基黄烷类单体的缩合物,通常认为羟基黄烷-3-醇和羟基黄烷-3,4-二醇可能为其前提,缩合鞣质各单元之间是C-C键或C-O酯键结合,故一般不为酸所水解,可分为缩合鞣质二聚体、缩合鞣质三聚体、缩合鞣质高聚体以及原花青素糖苷等^[6]。同时含有可水解鞣质和缩合鞣质结构单元的一类特殊鞣质,被称为复杂鞣质。

常见可提取可水解鞣质的中药,包括红花槭、厚叶岩白菜、安石榴、诃子、怪柳、无叶怪柳、四角矮菱、红淡比、沙棘、紫锦木、扯根菜、枫香等。可提取缩合鞣质的中药包括,野蔷薇、草麻黄、荔枝、落花生、肉桂等。最新研究表明,山茱萸中提取出5种全新的鞣质类成分^[8],红花山茶中提取出一种全新的鞣质^[9]。另在石榴皮中找到了12种此前未在其中发现的鞣质成分^[10]。中药鞣质的各种性质,包括自由基清除能力、蛋白质结合能力等极大取决于其分子质量的大小(聚合

度)等化学结构特征^[11],如鞣质分子中具有较多的酚羟基,可以通过清除体内产生的氧自由基、抑制脂质过氧化等发挥抗氧化活性^[6]。可水解鞣质和缩合鞣质的化学结构见表1。

2 鞣质对代谢性疾病的改善作用

现代药理学研究表明,鞣质具有抑菌^[23]、抗肿瘤、抗氧化、降血糖、抗病毒、抗炎镇痛等生物活性作用。高血脂、高尿酸、糖尿病和肝代谢异常所致的疾病是代谢性疾病中亟待解决的经典病症。杨志刚等^[24]研究发现,沙棘叶中鞣质类成分具有抗炎作用,且可明显缓解3T3-L1细胞中甘油三酯的积累。多项研究表明,诃子中鞣质类成分,对肺癌等多种肿瘤细胞活性具有抑制作用^[25],且对外源性的肝损伤有一定缓解作用^[26]。

2.1 鞣质对糖尿病的缓解作用

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,通常由胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损等因素所致。糖尿病及其并发症是引起人类死亡的主要疾病之一,发病率逐年升高,且现有研究中,实现和维持长期的血糖控制仍是一个极大的挑战^[27]。过氧化损伤是代谢性疾病发生发展的常见病因^[28],也被认为是糖尿病肾病发病的核心。高葡萄糖可通过多元醇、蛋白激酶C(Protein kinase C, PKC)、高级糖基化终末产物-受体和己糖胺途径导致活性氧^[29]的产生增加,从而增强氧化应激反应。而鞣质的多羟基结构,使其可通过清除自由基、抑制脂质过氧化、增加抗氧化酶如超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)等活性,达到抗氧化作用^[30]。由此,鞣质抗氧化等特性极大缓解了糖尿病症。

研究发现,温脾汤中原花色素B-2-苄硫醚和1,2,6-三-O-没食子酰葡萄糖两种鞣质,具有较强抗氧化清除自由基的作用^[6]。同类研究还发现,1,2,3,4,6-五-O-没食子酰基葡萄糖和鞣花鞣质同样具有较强的清除过氧自由基的作用。另有研究发现,鞣质类化合物通过抑制 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶活性等方式可达到明显的降血糖效果^[31]。原花青素B2可通过介导NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt、凋亡轴和Nrf2/HO-1等信号通路,防治糖尿病及其并发症^[32]。石榴汁中所含的鞣花鞣质被证实有抗肥胖、抗糖尿病活性^[33]。

鞣质通过缓解氧化应激对肾细胞的损伤,直接调控 α -葡萄糖苷酶,调控PI3K/Akt等相关信号通路的方式,极大缓解了糖尿病的病症,且其毒副作用小、可有

表 1 鞣质类成分

编号	化合物名称	化学式	植物来源	文献
1	Brevifolincarboxyl-trigalloyl-hexoside	C ₄₀ H ₂₉ O ₂₅	山茱萸	[8]
2	Digalloyl-dehydrohexahydroxydiphenoyl (DHHDP)-hexdside	C ₃₄ H ₂₅ O ₂₃	山茱萸	[8]
3	Galloyl-DHHDP-hexoside	C ₂₆ H ₂₀ O ₁₇	山茱萸	[8]
4	DHHDP-HHDP-galloyl-gluconic acid	C ₄₁ H ₂₈ O ₂₉	山茱萸	[8]
5	Peroxide product of DHHDP-trigalloylhexaside	C ₄₀ H ₃₀ O ₂₇	山茱萸	[8]
6	1-O-galloyl-4,6-tetrahydroxydibenzofurandicarboxyl-β-D-glucopyranose	C ₂₇ H ₁₉ O ₁₇	红花山茶	[9]
7	3-O-cinnamoyl-1-O-galloyl-β-D-glucopy-ranoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	掌叶大黄	[12]
8	Corilagiffithiin	C ₅₄ H ₄₄ O ₃₆	圆苞大戟	[13]
9	Merianin A	C ₈₂ H ₅₆ O ₅₂	Meriania hernandoi	[14]
10	Merianin B	C ₈₂ H ₅₆ O ₅₂	Meriania hernandoi	[14]
11	Coriariin K	C ₆₈ H ₅₂ O ₄₄	Coriaria japonica	[15]
12	Coriariin L	C ₆₈ H ₅₂ O ₄₄	Coriaria japonica	[15]
13	Coriariin M	C ₁₂₃ H ₈₆ O ₇₈	Coriaria japonica	[15]
14	Lutescin A	C ₂₉ H ₂₆ O ₁₄	黄花三宝木	[16]
15	Lutescin B	C ₂₉ H ₂₆ O ₁₅	黄花三宝木	[16]
16	Fragariin A	C ₈₉ H ₅₈ O ₅₇	草莓	[17]
17	Epicatechin-(2β→O→7,4β→8)-epicatechin-(2β→O→7,4β→8)-catechin constitution	C ₄₅ H ₃₄ O ₁₈	马尾松	[18]
18	Epicatechin-(2β→O→7,4β→8)-epicatechin-(2β→O→7,4β→6)-epicatechin-(2β→O→7,4β→8)-catechin	C ₆₀ H ₄₄ O ₂₄	马尾松	[18]
19	Peanut pro-cyanidin B	C ₄₅ H ₃₄ O ₁₈	落花生	[19]
20	Peanut pro-cyanidin C	C ₄₅ H ₃₆ O ₁₈	落花生	[19]
21	Peanut procyanidin E	C ₆₀ H ₄₆ O ₂₄	落花生	[19]
22	Peanut procyanidin F	C ₆₀ H ₄₆ O ₂₄	落花生	[19]
23	Epicatechin-(4β→8)-epicatechin-(2β→O→7,4β→8)-[epicatechin-(4β→6)]-epicatechin-(4β→8)-epicatechin	C ₇₅ H ₆₀ O ₃₀	Urceola huaitingii	[20]
24	Crown procyanidin tetramer	C ₆₀ H ₄₈ O ₂₄	葡萄	[21]
25	Gallocatechin-(4α→6)-Gallocatechin-(4α→8)-gallocatechin	C ₄₅ H ₃₈ O ₂₁	Cistus incanus	[22]
26	Epigallocatechin-3-O-gallate-(4β→8)-epigallocatechin-3-O-gallate-(4β→8)-gallocatechin	C ₅₉ H ₄₆ O ₂₈	Cistus incanus	[22]

效缓解外源性肝损伤^[34]的特点,更适合长期维持血糖的稳定,未来有望成为糖尿病治疗的主要药物。

2.2 鞣质对高脂血症、高尿酸血症的缓解作用

近年来,全球超重/肥胖的患病率逐年上涨^[35],多因素诱导的肥胖患者,大多会导致慢性炎症的并发,由此引发的高脂血症、高尿酸血症等代谢性疾病也逐渐成为影响国民身心健康的重要问题。高脂血症是指体内外多种因素导致的血脂水平过高,可直接引起动脉粥样硬化等严重危害人体的疾病^[36]。高尿酸血症是体内嘌呤代谢紊乱,致使血中尿酸增多导致痛风的一种代谢性疾病^[37]。高尿酸血症不仅是痛风诱因,还是心脑血管疾病、慢性肾脏病及糖尿病等疾病的危险因素,危害人体健康^[38]。针对高血脂、高尿酸所致的肝肾损伤,鞣质类成分具有明确的缓解作用。

针对鞣质治疗高脂血症的研究发现,石榴中主要鞣花鞣质安石榴甙对急性高脂血症诱导的肝脂代谢

紊乱具有极大保护作用,通过降低氧化应激和改善体内外线粒体功能实现^[39]。同类研究证明,原花青素可通过调节脂质消化、抑制脂肪酶、刺激脂质β氧化等方式影响脂质调节,间接或直接减少肝脂肪生成,减少胆固醇分解代谢,缓解高脂血症。原花青素还可抑制小鼠胚胎成纤维细胞(前脂肪细胞)系(3T3-L1)经过前脂肪向脂肪样逆转,局部调节体内脂肪组织积累^[40]。多项体内研究中,莲原花青素可以通过修饰脂肪乳化和消化来降低血清总甘油三酯和总胆固醇,提高高脂血症大鼠模型中的高密度脂蛋白水平,调节其脂质稳态^[41]。

针对鞣质治疗高尿酸血症的研究发现,藏药痛风汤散对高尿酸血症所致痛风有显著治疗效果^[42]。而鞣质是藏药痛风汤散中主要成分之一,郎一帆^[43]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS)技术,证实其中没食子酸、4-O-甲基没食子酸等鞣质类成分可作为痛风汤散抗高尿酸血症的PK

标识物。另有研究发现,山茶花具有抗氧化、抑制黄嘌呤氧化酶活性和抗高尿酸血症的作用。且经UPLC-Q-TOF-MS成分鉴定,三萜类、黄酮类和单宁类为其主要作用成分^[44]。鞣质降低氧化应激、调控脂质代谢、协调减少尿酸堆积药物的作用,在治疗高脂血症和高尿酸血症的过程中发挥了重要作用。

2.3 鞣质对肝代谢异常所致代谢性疾病的缓解作用

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种肝细胞内脂代谢异常所致的临床病理综合征,主要表现为除酒精外,其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积^[45]。多项研究表明,鞣花鞣质、诃子提取物等中药鞣质类成分可显著减少NAFLD中脂质过氧化损伤、炎症反应,改善脂质代谢和逆转胰岛素抵抗,减少脂质积累,阻止脂肪细胞分化,增加短链脂肪酸含量,降低血脂水平,从而缓解脂质代谢紊乱,减轻NAFLD病症^[46-47]。另有研究发现,水果皮中提取的鞣质成分可显著减轻高脂饮食诱导的小鼠的氧化应激、炎症和胰岛素抵抗,恢复小鼠正常肝功能^[48]。鞣质1,2,3,4,6-五-O-没食子酰基-β-D-葡萄糖可通过调节高脂饮食诱导的小鼠肝脏中的脂肪酸摄取、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和肝脂肪变性等,抑制高脂饮食诱导的肝脂肪变性并逆转高脂饮食诱导的脂质代谢中基因表达的改变^[49]。一些临床试验还发现,石榴中的原花青素等鞣质成分可用于缓解糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病^[50]。其作用方式可能是通过调节肝脏和脂肪组织的脂质稳态和炎症,恢复微生物群转移和受损的肠道屏障功能^[51]。

山核桃可通过减少炎症反应、缓解代谢失调、增加线粒体含量和能量消耗来预防肥胖,肝脂肪变性和糖尿病,其中发挥作用的主要成分为缩合鞣质和鞣花鞣质等鞣花酸衍生物^[29]。同类研究发现,苹果中提取的鞣质类物质苹果多酚对高脂饮食诱导的脂肪变性具有改善作用,可以减轻细胞内脂质积累,抑制脂质合成和促进脂肪酸氧化^[52]。其调节作用可能与上调沉默信息调节因子1(Sirtuin1, SIRT1)的表达,激活LKB1/AMPK通路并抑制mTOR信号传导有关^[53]。另有研究证明,鞣花鞣质的衍生物可以通过抑制脂质代谢重编程和触发脂肪自噬来缓解果糖喂养小鼠肝脏中的脂质过度积累并恢复脂质稳态^[54]。鞣质减少脂质积累、减轻脂肪变性的卓越效果,对维持机体脂质稳态具有重要意义,为非酒精性脂肪性肝病等肝代谢紊

乱疾病的防治提供了更安全有效的选择。

2.4 鞣质对其他代谢异常相关疾病的缓解作用

鞣质还对肿瘤因素导致的代谢性疾病有一定缓解作用。肿瘤细胞以代谢重编程为突出特征,为维持不受控制的增殖并避免细胞死亡,常引起一些代谢性疾病。鞣质类化合物主要通过阻滞肿瘤细胞周期、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抗血管形成、提高机体免疫能力、诱导细胞自噬、抑制端粒酶活性等途径而达到抗肿瘤的作用^[55]。研究发现,石榴皮鞣质具有抑制膀胱癌细胞增殖并诱导其凋亡活性,石榴皮鞣质单体成分抗膀胱癌细胞活性最强的是没食子酸。其作用可能通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、降低迁移及侵袭能力来实现。其中没食子酸诱导膀胱癌细胞凋亡可能与ROS介导的线粒体凋亡途径相关^[56]。此外,鞣质抑癌作用与肿瘤微环境相关。研究发现,鞣质通过下调肿瘤微环境中COX-1和TOX/TOX1的表达,降低IL-10β、MCP-1、IL-2和PD-2表达水平,抑制结直肠癌的生长^[57]。

3 鞣质在体内的吸收代谢

鞣质类化合物结构复杂、相对分子质量大、极性大的特点,使其在体内的吸收差、生物利用度低,不利于鞣质药用的发展。因此鞣质代谢过程及途径的研究在鞣质治疗代谢性疾病研究中也具有重要意义。研究表明,鞣质可经体内肠道生物群代谢转换为高生物利用度的尿石素^[58],而尿石素可能是鞣质体内发挥活性作用的关键^[59]。有研究采用超高效液相色谱-串联质谱(UHPLC-MS/MS)测定法进一步分析了鞣质和尿石素在人体内的口服药代动力学,发现鞣质在口服后被迅速吸收结合,而尿石素由鞣质经肠道生物群代谢后,在血液中以共轭方式延时出现^[60]。另有研究表明,口服地榆鞣质通过肝肠的代谢,经过水解、甲基化及葡萄糖醛酸化后共鉴定出12种代谢产物^[61],此研究验证了鞣质代谢产物在发挥鞣质生物活性作用方面的重要作用。同类研究发现,尿石素对调控肠道菌群稳态^[62],抑制膀胱癌细胞生长^[63]有明确作用。此外,鞣质可与氨基酸相互作用而影响肽的结构和物理性质,影响其进一步吸收^[64]。

4 结语与展望

近年来从天然植物中筛选高效低毒的药物越来越受到国内外学者的广泛重视,鞣质类化合物作为自

自然界储量及其丰富的天然产物之一,引起了广泛关注。鞣质在抗氧化、降血糖、抗肿瘤等方面具有良好的效果,契合糖尿病、高脂血症等代谢性疾病的防治。随着国内外相关学者的进一步的研究,鞣质类成分治疗代谢性疾病的确切疗效被进一步揭示,其更安全有效治疗代谢性疾病的效果被更多认可^[65-66]。随着现代工艺的发展,从中药天然植物中提纯鞣质类成分的技术越来越成熟^[60],对不同鞣质成分的确切疗效也逐渐阐明。如鞣花鞣质、原花青素、诃子次酸等清除自由基、抑制脂质过氧化、增加抗氧化酶等对氧化应激、炎症反应的缓解作用;调节 α -葡萄糖苷酶进而调控血糖的作用;通过阻滞肿瘤细胞周期、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抗血管形成等途径抑制肿瘤,治疗肿瘤所致代谢性疾病的作用。为鞣质治疗代谢性疾病提供

了更多的理论依据,进一步阐明了鞣质调控机体内糖类、脂类等物质代谢的具体分子机制,为代谢性疾病的治疗提供了更安全有效的治疗途径。

目前,针对鞣质治疗代谢性疾病的研究,国内多聚焦含鞣质中药复方的疗效,对具体鞣质成分治疗的确切机制尚不明确,国内外关于鞣质药理活性的研究,如抗氧化、抗肿瘤多集中在体外实验阶段,有待结合临床试验、转化医学,进一步阐明其作用机制和药用价值。鞣质种类成分多样,提纯方法仍有局限,对鞣质类化合物体内代谢和动力学研究相对较少,在治疗代谢性疾病过程中具体药理机制有待进一步阐明。这些研究,都将有助于加深对代谢性疾病机制的理解,进一步阐明鞣质类成分的作用机制,为开发治疗代谢性疾病的鞣质类药物提供理论依据,指导临床合理用药。

参考文献

- 王紫轩,薛琼雯,罗亦轩,等. 中药通过肠道菌群改善肥胖症及其相关代谢性疾病的作用机制研究进展. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 1-7.
- 任志鑫,王雨,张冰,等. 代谢性疾病病证结合动物模型的探讨与思考. 中国实验动物学报, 2022, 30(7):897-908.
- Collaborators G2RF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, 396(10258):1223-1249.
- 徐若宸,张鹏,向明. 青钱柳化学成分及抗代谢性疾病药理作用研究进展. 中草药, 2023, 54(9):2962-2977.
- 王新苗,张海宇,魏秀秀,等. 糖脂代谢紊乱机制研究及中医药防治的进展. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2):214-217.
- 朱萱萱,白璐,刘晓谦,等. 近十年来中药鞣质的研究进展. 中国中药杂志, 2021, 46(24):6353-6365.
- 李璇,苏丽娅,孙孟筱,等. 蒙药古日古木——13 含药血清通过 Akt 途径抑制肝癌细胞的增殖探析. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(3): 262-264, 275.
- Li J, Chen L, Jiang H, et al. New type of tannins identified from the seeds of *Cornus officinalis* sieb. et zucc. by HPLC-ESI-MS/MS. *Molecules*, 2023, 28(5):2027.
- Chen M, Li N, Zhu H T, et al. New hydrolyzable tannin with potent antioxidant and α -glucosidase inhibitory activity from black tea produced from *Camellia taliensis*. *Foods*, 2023, 12(13):2512.
- 刘月程,戴衍朋,王变利,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 结合诊断离子过滤技术快速分析石榴皮的鞣质类成分. 中华中医药学刊, 2023, 41(5):71-79.
- 张亮亮,汪咏梅,徐曼,等. 植物单宁化学结构分析方法研究进展. 林产化学与工业, 2012, 32(3):107-116.
- 邓瑞雪,黄玉阳,张玉秀,等. 掌叶大黄鞣质类化学成分研究. 中草药, 2020, 51(4):908-911.
- Kaunda J S, Zhang Y J. Two new phenolic constituents from the stems of *Euphorbia griffithii*. *Nat Prod Bioprospect*, 2019, 9(6):405-410.
- Valverde Malaver CL, Colmenares Dulcey AJ, Rial C, et al. Hydrolysable tannins and biological activities of *Meriania hernandoi* and *Meriania nobilis* (Melastomataceae). *Molecules*, 2019, 24(4):746.
- Shimozu Y, Hirai T, Hatano T. Coriarin M, a trimeric hydrolysable tannin with dehydrodigalloyl and valoneoyl groups as linking units, and accompanying dimeric hydrolysable tannins from *Coriaria japonica*. *Phytochemistry*, 2018, 151:110-118.
- Yang C S, Zhou T, Han S Q, et al. Lutescins A and B, two new ellagitannins from the twigs of *Trigonostemon lutescens* and their antiproliferative activity. *Fitoterapia*, 2018, 130:31-36.
- Karlińska E, Pecio Ł, Macierzyński J, et al. Structural elucidation of the ellagitannin with a molecular weight of 2038 isolated from strawberry fruit (*Fragaria ananassa* Duch.) and named fragariin A. *Food Chem*, 2019, 296:109-115.
- Nam J W, Phansalkar R S, Lankin D C, et al. Absolute configuration of native oligomeric proanthocyanidins with dentin biomodification potency. *J Org Chem*, 2017, 82(3):1316-1329.
- Dudek M K, Gliński V B, Davey M H, et al. Trimeric and tetrameric A-type procyanidins from peanut skins. *J Nat Prod*, 2017, 80(2):415-426.
- Yu R J, Liu H B, Yu Y, et al. Anticancer activities of proanthocyanidins from the plant *Urceola huaitingii* and their synergistic effects in combination with chemotherapeutics. *Fitoterapia*, 2016, 112:175-182.
- Zeng L, Pons-Mercadé P, Richard T, et al. Crown procyanidin tetramer: a procyanidin with an unusual cyclic skeleton with a potent protective effect against amyloid- β -induced toxicity. *Molecules*, 2019, 24(10):1915.

- 22 Mansoor K A, Matalaka K Z, Qa'dan F S, *et al.* Two new proanthocyanidin trimers isolated from *Cistus incanus* L. demonstrate potent anti-inflammatory activity and selectivity to cyclooxygenase isoenzymes inhibition. *Nat Prod Res*, 2016, 30(17):1919–1926.
- 23 Villanueva X, Zhen L, Ares JN, *et al.* Effect of chemical modifications of tannins on their antimicrobial and antibiofilm effect against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Front Microbiol*, 2022, 13:987164.
- 24 杨志刚, 郑文惠, 张凯雪, 等. 沙棘叶中鞣质类成分及其抗炎和抗肥胖活性研究. *中草药*, 2019, 50(12):2809–2816.
- 25 赵鹿, 廖翠萍, 杨秀娟, 等. 河子的研究进展及质量标志物的预测. *中草药*, 2020, 51(10):2732–2744.
- 26 Li N, Xu M, Wu M, *et al.* Cinnamtannin A2 protects the renal injury by attenuates the altered expression of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in 5/6 nephrectomized rat model. *AMB Express*, 2020, 10(1):87.
- 27 Sithara S, Crowley T, Walder K, *et al.* Identification of reversible and druggable pathways to improve beta-cell function and survival in Type 2 diabetes. *Islets*, 2023, 15(1):2165368.
- 28 Ma X, Ma J, Leng T, *et al.* Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention. *Ren Fail*, 2023, 45(1):2146512.
- 29 Delgadillo-Puga C, Torre-Villalvazo I, Noriega LG, *et al.* Pecans and its polyphenols prevent obesity, hepatic steatosis and diabetes by reducing dysbiosis, inflammation, and increasing energy expenditure in mice fed a high-fat diet. *Nutrients*, 2023, 15(11):2591.
- 30 Zhang L, Chen L, Tao D, *et al.* Tannin alleviates glyphosate exposure-induced apoptosis, necrosis and immune dysfunction in hepatic L8824 cell line by inhibiting ROS/PTEN/PI3K/AKT pathway. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2023, 266:109551.
- 31 Tolmie M, Bester MJ, Serem JC, *et al.* The potential antidiabetic properties of green and purple tea [*Camellia sinensis* (L.) O Kuntze], purple tea ellagitannins, and urolithins. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309:116377.
- 32 Chen J, Zhong K, Jing Y, *et al.* Procyanidin B2: a promising multi-functional food-derived pigment for human diseases. *Food Chem*, 2023, 420:136101.
- 33 Mansoor K, Bardees R, Alkhawaja B, *et al.* Impact of pomegranate juice on the pharmacokinetics of CYP3A4-and CYP2C9-mediated drugs metabolism: a preclinical and clinical review. *Molecules*, 2023, 28(5):2117.
- 34 Wang S, Liu Z, Wang Y, *et al.* Grape seed extract proanthocyanidin antagonizes aristolochic acid I-induced liver injury in rats by activating PI3K-AKT pathway. *Toxicol Mech Methods*, 2023, 33(2):131–140.
- 35 孙铭遥, 陈伟. 《中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)》解读. *协和医学杂志*, 2022, 13(2):255–262.
- 36 蒋星卓, 陈栋, 陈子璐, 等. 基于辨证论治探讨针灸治疗肥胖合并高脂血症的疗效规律. *时珍国医国药*, 2023, 34(4):905–908.
- 37 Wei X, Zhang M, Huang S, *et al.* Hyperuricemia: a key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *FASEB J*, 2023, 37(7):e23012.
- 38 孙艺祯, 侯紫微, 汪驰, 等. 高血压合并高尿酸血症患者尿酸代谢特征及其对肾损害的影响. *解放军医学院学报*, 2023, 44(6):581–586.
- 39 Cao K, Wang K, Yang M, *et al.* Punicalagin improves hepatic lipid metabolism via modulation of oxidative stress and mitochondrial biogenesis in hyperlipidemic mice. *Food Funct*, 2020, 11(11):9624–9633.
- 40 Nie Y, Stürzenbaum S R. Proanthocyanidins of natural origin: molecular mechanisms and implications for lipid disorder and aging-associated diseases. *Adv Nutr*, 2019, 10(3):464–478.
- 41 Li X, Chen Y, Li S, *et al.* Oligomer procyanidins from *Lotus* seedpod regulate lipid homeostasis partially by modifying fat emulsification and digestion. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(16):4524–4534.
- 42 Chen H F, Zhang C, Yao Y, *et al.* Study on anti-hyperuricemia effects and active ingredients of traditional Tibetan medicine TongFengTangSan (TFTS) by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 165:213–223.
- 43 郎一帆. 痛风汤散抗高尿酸血症的PK-PD相关性研究. 南昌: 江西中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 44 Yoon I S, Park D H, Kim J E, *et al.* Identification of the biologically active constituents of *Camellia japonica* leaf and anti-hyperuricemic effect *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Med*, 2017, 39(6):1613–1620.
- 45 Oh K K, Gupta H, Ganesan R, *et al.* The seamless integration of dietary plant-derived natural flavonoids and gut microbiota may ameliorate non-alcoholic fatty liver disease: a network pharmacology analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2023, 51(1):217–232.
- 46 Ji L, Li Q, He Y, *et al.* Therapeutic potential of traditional Chinese medicine for the treatment of NAFLD: a promising drug *Potentilla discolor* Bunge. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9):3529–3547.
- 47 Li Y, Zhu L, Guo C, *et al.* Dietary intake of hydrolyzable tannins and condensed tannins to regulate lipid metabolism. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(13):1789–1802.
- 48 Lü H, Meng X, Ding X, *et al.* Gallotannin isolated from pericarp of water caltrop ameliorates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(18):7046–7057.
- 49 Kant R, Lu C K, Nguyen H M, *et al.* 1, 2, 3, 4, 6 penta-O-galloyl- β -D-glucose ameliorates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease and maintains the expression of genes involved in lipid homeostasis in mice. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 129:110348.
- 50 Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, *et al.* Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: a review. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153:113256.
- 51 Liu H, Zhan Q, Miao X, *et al.* Punicalagin prevents hepatic steatosis through improving lipid homeostasis and inflammation in liver and adipose tissue and modulating gut microbiota in western diet-fed mice. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(4):e2001031.
- 52 Yin Y, Li D, Liu F, *et al.* The ameliorating effects of apple polyphenol extract on high-fat-diet-induced hepatic steatosis are SIRT1-

- dependent: evidence from hepatic-specific SIRT1 heterozygous mutant C57BL/6 mice. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(18):5579–5594.
- 53 Li D, Cui Y, Wang X, *et al.* Apple polyphenol extract alleviates lipid accumulation in free-fatty-acid-exposed HepG2 cells via activating autophagy mediated by SIRT1/AMPK signaling. *Phytother Res*, 2021, 35(3):1416–1431.
 - 54 Zhang C, Song Y, Yuan M, *et al.* Ellagitannins-derived intestinal microbial metabolite urolithin A ameliorates fructose-driven hepatosteatosis by suppressing hepatic lipid metabolic reprogramming and inducing lipophagy. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(9):3967–3980.
 - 55 曾茂林, 周本宏. 鞣质类化合物抗肿瘤活性及其机制的研究进展. 医学综述, 2018, 24(15):2975–2979.
 - 56 曾茂林. 石榴皮鞣质主要单体成分抗膀胱癌 T24 细胞活性的筛选及作用机理研究. 武汉: 武汉大学硕士学位论文, 2019.
 - 57 Kimura Y, Taniguchi M, Okuda T. Acertannin prevents azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colon cancer growth by inhibiting the colonic expression of interleukin-1 β , monocyte chemoattractant protein-1, cyclooxygenase-2, and thymocyte selection-associated high mobility group box proteins (TOX)/TOX2 in C57BL/6J mice. *Eur J Pharmacol*, 2023, 947: 175680.
 - 58 Zhang M, Cui S, Mao B, *et al.* Ellagic acid and intestinal microflora metabolite urolithin A: a review on its sources, metabolic distribution, health benefits, and biotransformation. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(24):6900–6922.
 - 59 García-Villalba R, Giménez-Bastida JA, Cortés-Martín A, *et al.* Urolithins: a comprehensive update on their metabolism, bioactivity, and associated gut microbiota. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(21): e2101019.
 - 60 Wang Y H, Mondal G, Khan W, *et al.* Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for characterizing pomegranate extract pharmacokinetics in humans. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 233:115477.
 - 61 周本宏, 涂晶晶, 章柏钰, 等. 基于序贯代谢模型研究地榆鞣质在大鼠体内的代谢作用. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16):1705–1709.
 - 62 Lu C, Li X, Gao Z, *et al.* Urolithins and intestinal health. *Drug Discov Ther*, 2022, 16(3):105–111.
 - 63 周本宏, 韦平, 兰昱, 等. 鞣花鞣质肠道代谢产物 Urolithins 的合成及其对膀胱癌 T24 细胞增殖的研究. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5):528–532.
 - 64 Ouyang Y, Liang Y, Niu M, *et al.* Structure relationship of non-covalent interactions between lotus seedpod oligomeric procyanidins and glycated casein hydrolysate during digestion. *Food Funct*, 2023, 14(17):7992–8007.
 - 65 Jia X, Tan W, Guo Z, *et al.* Targeted metabolomics reveals key phenolic changes in pecan nut quality deterioration under different storage conditions. *Food Chem*, 2023, 424:136377.
 - 66 Matou M, Merciris P, Luz Sanchez-Villavicencio M, *et al.* Polyphenolic compounds of *Phyllanthus amarus* Schum & Thonn. (1827) and diabetes-related activity of an aqueous extract as affected by in vitro gastrointestinal digestion. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315:116619.

Research Progress of Tannins in the Treatment of Metabolic Diseases

ZHANG Jie^{1,2}, WEI Ying², SU Liya², ZHANG Haifeng¹

(1. Basic Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital Clinical Medical Research Center, Hohhot 010110, China)

Abstract: Metabolic diseases refer to metabolic disorders caused by abnormal material metabolism or energy metabolism of the body such as diabetes, hyperlipidemia, hyperuricemia and liver disease. In recent years, with the change of national diet structure, its incidence has increased year by year, which seriously endangers national physical and mental health. In modern medicine, long-term treatment of metabolic diseases is often used in the treatment of chemical drugs, which is easy to produce drug resistance and liver and kidney damage. Tannin is a class of polyphenolic compounds composed of glucose, gallic acid, flavanols, etc., which has antibacterial, anti-tumor, anti-oxidation, hypoglycemic, antiviral, anti-inflammatory and analgesic effects, and has a clear easing effect on metabolic diseases. Tannin in the treatment of metabolic diseases has the advantages of less toxic side effects, significant curative effect, low cost, easy to popularize, etc., which provides a better choice for the treatment of metabolic diseases.

Keywords: Chinese herbal tannin, Metabolic diseases, Basic research, Research progress

(责任编辑: 刘玥辰)